

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 64

DOSAGES HORMONAUX EN ENDOCRINOLOGIE GÉNITALE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 7 Juillet 1952

PAR

Charles-Albert PASTOUR

né le 20 Septembre 1920 à Marseille (Bouches-du-Rhône)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. les Professeurs :	{	
		OLMER, <i>Président</i>		
		DERRIEN		
		VAGUE		
		A. RAYBAUD		<i>Assesseurs</i>

MARSEILLE
IMPRIMERIE DU RHONE
221, Rue Saint-Pierre
1952

DOSAGES HORMONAUX
EN
ENDOCRINOLOGIE
GÉNITALE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549018_0050

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N°

DOSAGES HORMONAUX
EN
ENDOCRINOLOGIE GÉNITALE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 7 Juillet 1952

PAR

Charles-Albert PASTOUR

né le 20 Septembre 1920 à Marseille (Bouches-du-Rhône)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. les Professeurs :	
		OLMER, <i>Président</i>	
		DERRIEN	} <i>Assesseurs</i>
		VAGUE	
		A. RAYBAUD	

MARSEILLE
IMPRIMERIE DU RHONE
221, Rue Saint-Pierre
1952

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Charles-Albert RASTOUR

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN

Assesseur : F. RIMATTEI

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires : MM. GAUJOUX, AUBARET,
AUDIBERT, JOYEUX, OLMER, ROCHE, GABRIEL,
HECKEENROTH, BELTRAMI, BREOND.

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN.

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : Mlle PERRIN

Professeurs

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique et Carcinologie Clinique	N...
Bactériologie et Pathologie Générale	POURSINES
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale Thérapeutique	DE VERNEJOUL
Clinique Chirurgicale Infantile	SALMON
Clinique Dermatologique et Syphilitique ...	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER
Clinique des Maladies des Voies Digestives ..	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologie	VAYSSIÈRE
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	BALANSARD
Histologie	ROMIEU
Hygiène et Médecine Préventive	VIOLLE
Parasitologie	SAUTET
Médecine Légale et Médecine du Travail ...	MOSINGER
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE
Pharmacodynamie et Matière Médicale	F. MERCIER
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DEPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans chaire	ARNOUX

Agrégés libres

MM. BERTHIER
AUDIER
BRAHIC
CHOSSON

MM. DOR
FIGARELLA
IMBERT
RECORDIER

Agrégés en exercice

MM. BERNARD
GRANJON
HENRY
JOUVE
LAMY
LAVAL

MM. LENA
MONGES Henri
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
VAGUE

Maîtres de conférences agrégés

MM. DONNET
DUMAZERT
GASTAUT
MOURGUE

MM. PELLISSIER
PICARD
RANQUE
ROUX

Chargés des fonctions d'Agrégés

Clinique Oto-Rhino-Laryngologie M. CARREGA
Pharmacodynamie et Matière Médicale M. J. MERCIER

A ma Femme, à mes Parents et mes Beaux-Parents, je dédie ces modestes pages en témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance filiale. Qu'il me soit permis d'y ajouter « A mes Jeunes Enfants », notre espoir, notre consolation, notre avenir.

Je voudrais pouvoir nommer ici tous ceux qui se sont intéressés à mes études médicales et pharmaceutiques en la Faculté de Marseille. Qu'ils soient assurés du moins que je resterai envers eux et leurs descendants, suivant le serment d'Hippocrate, « respectueux et reconnaissant ».

Qu'il me soit permis d'exprimer à Monsieur le Professeur Agrégé Jean VAGUE, Médecin des Hôpitaux, ma profonde gratitude pour la bienveillance avec laquelle il voulut bien me guider dans la

rédaction de ce travail. C'est à sa haute compétence de Clinicien et d'Endocrinologue qu'il convient de rapporter le meilleur de cette étude.

Monsieur le Professeur Jean OLMER, Médecin des Hôpitaux, me fait l'honneur de placer cette thèse sous l'autorité de son nom ; je lui en renouvelle ici mes remerciements respectueux.

Par la même occasion, qu'il me soit permis d'adresser nos sentiments de bien vive gratitude à Monsieur le Professeur Honoraire David OLMER, Médecin Honoraire des Hôpitaux, qui fut le Maître écouté et respecté de 2 générations successives en ma famille.

Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur le Docteur G. FAVIER pour le concours précieux qu'il a bien voulu m'apporter au point de vue clinique d'Endocrinologie.

Merci enfin à tous ceux, qui ont bien voulu m'aider à l'édification de cette thèse et à m'honorer de leur confiance.

Mon souvenir reconnaissant et respectueux va également à tous mes anciens Maîtres de l'Enseignement Secondaire, qui ont eu la tâche ingrate de m'initier aux études classiques et philosophiques.

A TOUTE ma FAMILLE.

A TOUS mes AMIS.

C.-A. P.

CHAPITRE PREMIER

DOSAGES HORMONAUX

EN

ENDOCRINOLOGIE GÉNITALE

On ignore encore le mécanisme intime de l'élaboration des hormones. On connaît par contre certaines des conditions (le rôle du système nerveux, par exemple) qui règlent l'activité des glandes endocrines. Une riche irrigation sanguine permet l'apport des principes nutritifs : les uns sont identiques à ceux qui sont nécessaires à la vie de toute cellule (la sous-alimentation et l'inanition ralentissent le plus souvent l'activité des glandes endocrines) ; d'autres, comme l'iode pour la thyroxine et le diiodotyroxine, jouent un rôle direct dans l'élaboration des hormones.

De plus certains faits conduisent à la notion de « pré-hormones », substances ne pouvant jouer un rôle qu'après remaniement de leur structure. Ainsi les extraits gonadotropes urinaires ne peuvent agir que chez un animal porteur de son hypophyse, comme si cette glande devait « élaborer le principe gonadotrope proprement dit, à partir de cette sorte de pré-hormone ».

Toutefois la nature chimique de certaines hormones permet de mettre en doute leur spécificité. Ainsi une même action pharmacodynamique, le maintien des caractères sexuels chez un sujet castré, par exemple, peut être exercé aussi bien par l'hormone folliculaire que par l'hormone mâle.

Parmi les œstrogènes (dihydrofolliculine, œstrone, équiline, équilinénine et hippuline), seule la dihydrofolliculine peut être considérée comme l'hormone sexuelle femelle proprement dite ; elle existe dans l'ovaire qui ne paraît pas élaborer d'autres principes œstrogènes.

Parmi les androgènes (testostérone, androstérone, déhydroandrostérone, androsténone), seule la testostérone peut être considérée comme l'hormone vraie ; les autres hormones étant seulement des produits d'élimination.

Enfin, c'est également dans le domaine des hormones sexuelles que l'on constate la présence, chez un même individu, des hormones du sexe opposé, ce qui révèle l'ubiquité des éléments sécrétoires : mâles ou femelles.

Ces différentes hormones génitales sont tantôt synergiques, tantôt antagonistes, même pour des hormones de même sexe (folliculine et progestérone). Parfois, selon les doses, on peut avoir synergie ou antagonisme. De plus, des troubles de réceptivité pourront rendre vain l'effet de l'hormone sur un organe.

L'origine des œstrogènes masculins est

assez mal connue. Le testicule en premier lieu, le cortex surrénal par ailleurs, en sont les sources principales. Mais des tissus autres que les glandes à tropisme génital peuvent les sécréter, puis les reprendre ou les concentrer par l'intermédiaire de ces dernières.

L'origine des androgènes féminins est, en majorité, surrénale ; en effet, seules quelques cellules du hile ovarien possèdent un pouvoir androgène infime. La surrénale fournit à l'individu des 17-cétostéroïdes, pour la plupart en position β , les α stéroïdes étant surtout d'origine testiculaire.

Les récentes méthodes des dosages hormonaux permettent en clinique endocrinologique de nombreuses applications, mais sont cependant susceptibles d'améliorations techniques considérables.

Pour certains dosages même, la technique employée actuellement n'est que le résultat de nombreux perfectionnements du principe initial.

Tel est le cas, notamment, pour les hormones isolables et titrables chimiquement dérivant du noyau stérol (17-cétostéroïdes, prégnandiol, folliculine).

Pour les stimulines hypophysaires (F.-S.-H., L.-H., par exemple), dont la structure intime n'est pas encore exactement connue, seul un dosage physiologique, dans des conditions bien déterminées, permet d'en avoir une estimation. De toutes façons, on se contente d'effectuer des dosages hormonaux d'élimination urinaire avec tous les inconvénients qu'ils présentent. En effet,

en aucun cas, on ne peut tenir aucun compte aussi bien de la notion de seuil que de celle des différents métabolismes intervenant dans la dégradation des produits éliminés. Aussi, la micro-méthode de DUMAZERT permettant actuellement le dosage des 17-cétostéroïdes dans le sang paraît-elle pouvoir donner un plus exact reflet de la réalité.

CHAPITRE II

DOSAGES

des 17-Cétostéroïdes

On a isolé de l'urine normale ou pathologique un grand nombre de cétostéroïdes. Par fractionnement chromatographique, DINGEMANSE et ses collaborateurs (1946) ont mis en évidence sept cétostéroïdes dans l'urine normale, avec parfois un huitième dans l'urine pathologique : l'androstanediol 3 α - 11 β - one 17.

Tous ces stéroïdes ont une fonction cétone sur le carbone 17, mais ne possèdent pas tous une activité androgène (l'étiocholanolone ou l'épiprénane-ol-one par exemple, isomères pourtant de l'androstérone, n'ont aucun pouvoir).

D'où l'avantage du point de vue quantitatif du moins des méthodes chimiques sur les dosages biologiques, tel est le vieux test de la crête du chapon.

En effet, par titrage chimique, on dose tout ce qui est stérolique ; par dosage physiologique, au contraire, on a tout l'activité hormonale

du produit et seulement celle-ci. Les 17-cétostéroïdes débordent le cadre génital de la question, mais donnent surtout une idée sur l'activité cortico-surrénalienne.

En 1935, ZIMMERMANN mesure l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes par la coloration rose-violacée, obtenue dans des conditions déterminées, en présence d'une solution alcaline de méta-dinitro-benzène. Cette teinte rose-violacée est due à la fonction "cétone" de ces stéroïdes, mais ne leur est pas entièrement spécifique. Aussi, différents auteurs, tels que BAUMAN et METZGER (1940), BOWMAN, ont essayé de purifier l'extrait urinaire.

En 1943, PINCUS obtient une nouvelle réaction colorée par le chlorure d'antimoine acétique à chaud.

A la même époque, HANSEN, par l'étude des courbes d'absorption, trouve un maximum à $2.500 \text{ \AA}$ pour l'androstérone, la déhydro-isandrostérone et l'œstrone ; leurs trois courbes sont exactement superposables. Les courbes des autres stéroïdes, au contraire, sont inférieures à celles-ci et ne présentent aucun maximum.

Parmi toutes ces méthodes, la technique de dosage la plus commode à employer paraît être celle de CAHEN et SALTER, modifiée par JAYLE et légèrement modifiée.

En effet, la méthode de ZIMMERMANN, qui mesure non seulement les 17-cétostéroïdes, mais encore les pigments urinaires, est sujette à erreur

par excès, malgré les essais de purification. De plus, on peut être gêné par l'instabilité de la teinte rose-violacée.

Quant à la méthode de HANSEN, elle nécessite l'emploi d'un spectro-photomètre.

TECHNIQUE PROPOSÉE

Prélèvement.

Les urines émises en vingt-quatre heures sont recueillies sur acide chlorhydrique (une cuillerée à café de HCl. par litre d'urine environ).

Hydrolyse.

100 cc. d'urines sont hydrolysées pendant 15 minutes sous réfrigérant à reflux, en présence de 10 cc. de HCl. concentré. Puis on refroidit rapidement.

Extraction.

a) Soit à l'ampoule à décantation. On fait trois extractions successives par 50 cc., puis 25 cc., puis encore 25 cc. d'éther. On mélange ensuite les trois extraits éthérés ainsi obtenus.

b) Soit à la colonne. On fait tomber goutte à goutte l'extrait chlorhydrique dans l'éther ; on fait trois passages successifs ; on rejette la couche aqueuse, on conserve la phase éthérée.

Lavages de l'extrait éthéré.

D'abord par 25 cc. de solution saturée de bicarbonate de soude, puis par 25 cc. d'eau distillée.

Élimination des œstrogènes ou phénolstéroïdes.

On fait ensuite trois lavages par la soude deux fois normale (20 cc., 20 cc., puis 20 cc.), ; puis trois lavages à l'eau (trois fois 20 cc.).

L'extrait éthéré, bien que limpide, contient un peu d'eau ; on le fait passer sur sulfate de soude desséché à l'étuve à 100° ; puis on lave le sulfate de soude à l'éther.

Recueil et évaporation de l'extrait.

On recueille dans un erlenmeyer tout l'éther ainsi obtenu. On fait évaporer l'éther sur lampe électrique et sous trompe à vide (un flacon placé entre le réfrigérant et la trompe permet de récupérer une partie de l'éther).

Une fois l'évaporation terminée, laisser la trompe à vide en place pendant quelques minutes pour ôter toute trace de peroxyde capable de donner une coloration surajoutée de ZIMMERMANN.

Dosage colorimétrique.

On reprend le résidu sec par 2 cc. d'alcool à 98° purifié (ne contenant ni peroxyde, ni cétone). Cet alcool s'obtient par redistillation, sur chaux vive du marbre, de l'alcool 95° 96° du commerce.

La réaction de ZIMMERMANN proprement

dite se fait alors en un tube à essai bouché à l'émeri de 20 cc. de capacité.

On met successivement :

— 0 cc. 2 d'extrait alcoolique à doser.

— 0 cc. 2 de solution de métadinitrobenzène à 1 % (cette solution s'obtient en dissolvant 100 mgr. de métadinitrobenzène dans 10 cc. d'alcool à 95°, et peut se conserver huit jours en glacière).

— 0 cc. 2 de solution de KOH alcoolique, préparée extemporanément.

Puis on porte ce tube, soit pendant 100 minutes à 25°, soit pendant 60 minutes à 37°.

On stabilise ensuite la coloration par 10 cc. d'alcool à 60°.

On agite. Puis on ajoute 5 cc. de CHCl_3 ; on agite à nouveau et on place une pipette allant jusqu'au fond du tube.

On met pendant 10 minutes au bain-marie à 45° ; on a alors deux couches colorées et limpides : au fond, la couche chloroformique, rose-violacée ; au-dessus, la phase hydro-alcoolique, jaune avec les impuretés (pigments urinaires et autres résines).

Avec la pipette, on aspire la quantité de solution chloroformique nécessaire pour remplir la cuve de l'électro-photomètre. Après lecture du résultat, on se reporte à la courbe d'étalonnage en andostérone pure cristallisée de ROUSSEL. On calcule alors la quantité de 17-cétostéroïdes con-

tenue dans l'urine de vingt-quatre heures. ("Nota bene" : Il convient donc de refaire la courbe d'étalonnage à chaque nouveau réactif.)

Actuellement, DUMAZERT et ses collaborateurs ont publié une micro-méthode, qui permet les dosages des 17-cétostéroïdes aussi bien dans les urines que dans le sang. Sous le vide et à basse température, on fait une dessiccation de l'urine ou du sang en présence du sulfate de soude desséché. La poudre ainsi obtenue est extraite à froid par l'éther. On dose ensuite par la réaction de ZIMMERMANN légèrement modifiée.

Dès 1941, TALBOT a fait un fractionnement chimique des 17-cétostéroïdes en trois groupes principaux :

- Ceux qui ont un oxhydrile alcoolique sur le carbone 3 orienté en α ou cis par rapport au radical méthyl fixé sur le carbone 10.

- Ceux qui ont un oxhydrile en β ou en trans.

- Ceux qui n'en possèdent pas.

Les 17- α sont absorbés par une solution de tétrachlorure de carbone sur alumine. La fraction non absorbée est traitée par le digitonoside, qui précipite les 17- β ; on peut ainsi mettre en évidence d'un côté l'activité du testicule, de l'autre, celle de la cortico-surrénale.

Récemment DINGEMANSE, puis DEVIS ont poussé encore plus loin le fractionnement des différents cétostéroïdes.

DINGEMANSE chromatographie sur alumine BROCKMANN; DEVIS sur alumine et soit sous pression réduite, soit sous pression d'azote (ce qui accroît la vitesse de filtration). Les stéroïdes sont ensuite élués par 45 portions de benzène de plus en plus riches en éthanol. On dose ensuite colorimétriquement les stéroïdes dans chacun des 45 filtrats. Sur le chromatogramme, on a alors huit fractions de 17-cétostéroïdes. Les sommets peuvent être modifiés dans leur ordre absolu, sans changer l'ordre des sommets, s'il y a des stéroïdes anormaux (ainsi, dans la maladie de CUSHING, avec hirsutisme, la fraction VI est supérieure à la fraction VII). Mais on obtient une perturbation du même ordre, si l'extrait de stéroïdes contient un excès d'impuretés, de même si l'alumine n'est pas assez active, ou si les solvants ne sont pas suffisamment anhydres.

Actuellement, PINCUS et ROMANOFF font des essais de chromatographie sur gel de silice.

Les méthodes de TALBOT, et surtout de DINGEMANSE et PINCUS, paraissent être les solutions de l'avenir pour les multiples renseignements qu'elles fournissent, mais elles sont, dans leur état actuel, difficilement applicables en clinique médicale : ce sont des méthodes excellentes pour le laboratoire de recherches, où un temps très long de manipulations pour un seul dosage n'entre pas en ligne de compte.

INTERPRETATION DES RESULTATS DITS "NORMAUX"

a) Chez la femme réglée : l'élimination des 17-cétostéroïdes est sensiblement constante chez une femme au cours du cycle menstruel ; elle semble être un reflet de l'activité cortico-surrénalienne.

CAHEN et SALTER indiquent 7 mgr. 8 par vingt-quatre heures comme moyenne normale. Aussi doit-on considérer avec JAYLE un taux quotidien de 10 mgr. comme étant un chiffre maximum d'élimination normale.

b) Chez l'homme normal : où les 17-cétostéroïdes ont une double origine, l'élimination quotidienne normale (toujours dosée par la même méthode) est plus élevée que chez la femme : 10 mgr. 5 en moyenne, jusqu'à 13 mgr. au maximum.

c) Chez l'enfant : l'activité androgène est presque nulle jusqu'à la puberté. Chez le garçon, suivant l'âge, les chiffres oscillent entre 0 mgr. 3 et 3 mgr. ; chez la fillette, entre 0 mgr. 2 et 1 mgr. 5.

CHAPITRE III

DOSAGES du PREGNANDIOL

Outre les 17-cétostéroïdes, on trouve aussi dans l'urine, tant de l'homme que de la femme, des stéroïdes ne possédant ni groupement cétonique, ni fonction phénol.

Parmi eux le prégnandiol, forme d'élimination de la progestérone, paraît être le plus important. Aussi, de nombreuses techniques se sont-elles proposées de le doser.

En 1937, VENNING isole le glycuronate de prégnandiol par extraction butylique, suivie de précipitations à l'eau et à l'acétone. Le poids moléculaire du glycuronate de prégnandiol étant de 536, on peut alors faire un dosage pondéral du corps purifié ; le produit doit fondre à $268^{\circ}/271^{\circ}$ avec décomposition et émission de gaz. Le poids moléculaire du prégnandiol étant de 320, le facteur de conversion est 0,597.

Selon VENNING et BROWNE, ce corps n'apparaîtrait normalement que durant la phase lutéale du cycle menstruel à des taux quotidiens variant entre 3 et 6 mgr.

Au cours de la grossesse, l'élimination quotidienne augmenterait de plus en plus avec l'âge de la gestation pour atteindre, au moment de la délivrance, un chiffre de l'ordre de 100 mgr.

D'autres auteurs, au contraire, se sont attachés à doser le prégnandiol libre.

ASTWOOD et JONES (1941) font un dosage pondéral de l'extrait toluénique purifié obtenu après hydrolyse chlorhydrique des urines, le critère de pureté étant le point de fusion à 238°.

TALBOT (1941) substitue à la mesure gravimétrique d'ASTWOOD la mesure colorimétrique : évaporation à sec de la solution alcoolique, puis coloration par l'acide sulfurique pur, enfin comparaison de l'intensité de coloration avec une courbe-étalon.

Par cette méthode, on a les chiffres normaux suivants : — chez l'homme et chez la femme avant la puberté, = 0 à 0 mgr.5 par vingt-quatre heures, — au cours du cycle, = 0 à 10 mgr. suivant la période.

GUTERMAN (1944), pour avoir un test rapide de diagnostic précoce de grossesse, précipite directement le prégnandiol de l'extrait toluénique et effectue directement la coloration par l'acide sulfurique sur le précipité. Une coloration orange à brun-orangé autorise une réponse positive : une coloration jaune-pâle est considérée comme négative.

JAYLE, CREPY et LIBERT (1943-1946) se sont

attachés à éliminer toutes les causes d'erreur par défaut imputables à ces différentes techniques.

Pour éliminer toute hydrolyse bactérienne, on recueille les urines directement sur 50 cc. d'alcool butylique et 2 cc. de cyanure de mercure.

Pour entraîner moins d'impuretés et n'extraire spécifiquement que les stéroïdes glycuroniques non phénoliques, on ajuste l'alcool butylique à un pH compris entre 10 et 12.

Pour éviter toute émulsion des phases butylique et aqueuse, ils emploient la "méthode dite du tapis roulant". Ils lavent à la soude décinormale l'extrait butylique ainsi obtenu, distillent le solvant et reprennent le résidu par l'alcool méthylique. Sur une portion aliquote, ils effectuent un premier dosage d'acide glycuronique par la réaction de TOLLENS ; ce résultat, exprimé conventionnellement en **milligrammes** de prégnandiol, représente les stéroïdes glycuroniques totaux (S.G.T.).

On fait une cristallisation acétonique à — 10° de la fraction restante ; le précipité ainsi obtenu au bout de vingt-quatre heures, après séparation par centrifugation, est constitué par du prégnandiol glycuronidate de sodium (P.G.), que l'on évalue par dosage colorimétrique portant sur la partie glucidique.

Ils estiment comme normale une élimination de S.G.T. de 5 à 10 mgr. durant la période

folliculaire et de 15 à 20 mgr. au maximum pendant la phase lutéale.

Le P.G. varie de 1 à 4 mgr. par jour durant la première partie du cycle et se maintient entre 8 et 10 mgr. durant la seconde.

Cette méthode, toutefois, réclame une grande pureté de solvants et surtout des dosages répétés : trois jours durant la phase folliculaire et six jours durant la phase lutéinique. De plus, JAYLE recommande de mélanger le volume d'urines obtenu en trois nuits consécutives et de noter le nombre d'heures nécessaires à ce recueil ; puis, par calcul, on ramène à vingt-quatre heures. Or, rien ne prouve que l'élimination de prégnandiol soit constante au cours du nyctémère.

Pendant la phase folliculaire, on trouve de faibles quantités de P.G. (1 à 3 mgr.) et une quantité de S.G.T. qui est constante, non seulement d'un examen à l'autre, mais même d'un cycle à l'autre. Aussi JAYLE pense-t-il que, pendant la phase folliculaire, les stéroïdes glycuronides ont une origine cortico-surrénalienne et peuvent donc être utilisés pour son exploration fonctionnelle.

Pendant la phase lutéale, l'activité du corps jaune se surajoute à celle du cortex surrénalien ; au début, le progestérone est incomplètement utilisé par la muqueuse endométrale et la majeure partie est éliminée sous forme d'un glycuronide acéto-soluble ; le rapport S.G.T./P.G. est élevé.

Quand le métabolisme d'utilisation fonc-

tionnelle prédomine, c'est surtout du prégnandiol qui est formé.

Le méthode de RIVOIRE paraît beaucoup plus simple, car elle évite aussi bien le tapis roulant que la cristallisation par le froid.

On prélève la totalité de l'urine des vingt-quatre heures, émise le vingt-quatrième jour suivant le début des règles. On alcalinise l'urine jusqu'à $\text{pH} = 10$ par l'ammoniaque. Dans une ampoule à décantation de un litre, on extrait 500 cc. environ d'urine par 80 cc. d'alcool iso-amylque. L'alcool iso-amylque s'émulsionne avec la phase aqueuse. On centrifuge pendant un quart d'heure ; on ne recueille que ce qui est la phase iso-amylque. On acidifie par II à III gouttes d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à $\text{pH} = 6,0$ à $5,0$ (jusqu'à une teinte rose au tournesol). On lave à la soude N/5 l'alcool iso-amylque acidifié. On agite. La couche inférieure sodée, très colorée, est décantée et rejetée. Si la couche supérieure alcoolique n'est pas complètement limpide, on la clarifie par centrifugation.

A l'extrait iso-amylque, on ajoute 150 cc. d'éther de pétrole. On agite. On ajoute 10 cc. de NaOH décinormale, puis on agite énergiquement pendant deux ou trois minutes. On sépare la phase sodée et on la recueille dans une éprouvette graduée. On fait deux nouveaux lavages avec 5 cc. de soude décinormale, que l'on recueille dans l'éprouvette graduée et si le volume de 25 cc. n'est pas atteint, on le complète par de la soude décinormale.

C'est sur la phase sodée que l'on fait un dosage néphélométrique. A 3 cc. de la solution sodée, on ajoute une goutte d'acide chlorhydrique concentré. On mesure la densité optique à l'écran WRATEN "rouge", l'appareil ayant été préalablement étalonné avec du glycuronate de prégna diol.

Par cette méthode, on peut considérer comme normaux, chez la femme, des chiffres compris entre 2 et 4 mgr. ; et chez l'homme, où le jour de prélèvement importe peu, on obtient des chiffres compris entre 1 et 2 mgr. 5 par vingt-quatre heures.

En octobre 1950, JAYLE et M^{me} VALLIN ont mis au point une méthode de fractionnement des glycuronides totaux en deux catégories, ayant une signification physio-pathologique nettement différente.

a) Les glycuronides qui passent dans l'alcool butylique jusqu'à pH = 8,0 et qu'on extrait ordinairement à pH = 6,0 : ce sont les G.B.S. 6.

b) Ceux qui sont extraits par l'alcool butylique en milieu très alcalin (pH = 12) : ce sont les G.B.S. 12.

Habituellement, on obtient des taux de G.B.S. 12 et de G.B.S. 6 très voisins les uns des autres. Mais, dans certains cas, apparaît une différence notable entre G.B.S. 6 et G.B.S. 12, traduisant l'apparition d'un glycuro-conjugué "X" de nature inconnue. Ce G.B.S. x serait une réaction anti-œstrogénique de la cortico-surrénale et se retrouverait fréquemment dans les hyperfolliculines importantes.

CHAPITRE IV

DOSAGES des PHENOLSTEROIDES et de la FOLLICULINE

Par phénolstéroïdes, on entend toutes les substances phénoliques donnant une coloration rouge par la méthode KOBER (après refroidissement et dilution d'une solution phénolique sulfurique en présence d'un résidu œstrogène à chaud).

Mais la coloration finale dépendant du corps œstrogène considéré, COHEN et MARRIAN, puis BACHMAN fixèrent les conditions optima du dosage et remplacèrent l'acide sulfurique par l'acide phosphorique. SZEGO et SAMUELS, par ailleurs, remplacèrent le phénol par le gaïacol pour obtenir une réaction spécifique de l'œstrone. Pour KOBER, le β naphthol sensibilise la réaction au maximum ; le phénol lui paraît encore plus commode à employer.

Une autre difficulté tient aux pigments urinaires. Cette difficulté est encore accrue chez les femmes non enceintes, vu la faible quantité d'œstrone émise ; la prise d'essai nécessaire au dosage étant alors beaucoup plus forte.

COHEN et MARRIAN décolorent le réactif de KOBER par l'eau oxygénée, qui attaque aussi les pigments urinaires.

VENNING établit une courbe d'absorption des pigments, mais ces derniers varient d'un échantillon à l'autre.

JAYLE ajoute de l'acétone à la réaction ; la coloration de KOBER disparaît alors en quelques heures. On peut alors par deux lectures, l'une immédiate et l'autre vingt-quatre heures après, déterminer la quantité d'œstrone.

C'est d'ailleurs la méthode conseillée et légèrement modifiée par JAYLE, qui paraît la plus commode à utiliser :

PRELEVEMENT.

Comme pour les 17-cétostéroïdes; on recueille les urines des vingt-quatre heures sur acide chlorhydrique (une cuillerée à café par litre d'urine environ).

HYDROLYSE.

100 cc. d'urines sont hydrolysées sous réfrigérant à reflux pendant une heure en présence de 10 cc. d'acide chlorhydrique concentré. On refroidit alors rapidement.

EXTRACTION.

On extrait par l'éther, soit à l'ampoule, soit à la colonne, tous les stéroïdes urinaires. On les lave au bicarbonate en solution saturée, puis à l'eau pour éliminer le maximum d'impuretés.

SEPARATION DES 17-CETOSTEROIDES ET DES PHENOLSTEROIDES.

Par trois fois, on lave l'extrait étheré par 25 cc. de NaOH 2 N/1, puis trois fois à l'eau.

L'extrait étheré ainsi lavé est récupéré pour permettre, si nécessaire, le dosage des 17-cétostéroïdes.

Dans les solutions sodées et les eaux de lavage se trouvent les phénolstéroïdes totaux.

On acidifie alors la phase sodée à pH = 3,0 au rouge Congo.

On réextrait à nouveau à l'éther (soit à la colonne, soit à l'ampoule) ; on lave l'extrait étheré au bicarbonate saturé et à l'eau pour enlever toutes impuretés.

On évapore à sec l'éther en employant comme source de chaleur une lampe électrique à filament de carbone.

DOSAGE PROPREMENT DIT.

On reprend l'extrait par 2 cc. d'alcool à 95° redistillé pour éviter toutes impuretés.

On répartit alors dans trois tubes à hémolyse en pyrex : — 0 cc. 25, — 0 cc. 50 et — 1 cc. 00 de la solution alcoolique pour avoir un résultat compris entre 10 γ et 20 γ par tube.

Par ailleurs, on possède une gamme étalonnée de tubes de 1 γ, de 2 γ 5, de 5 γ, de 10 γ et de 15 γ de folliculine (qui ne se refait que lors de changement d'un des réactifs).

Les tubes contenant l'extrait alcoolique de la prise d'essai sont évaporés à siccité ; puis on ajoute 1 cc. de réactif phénolsulfonique et on porte au bain-marie bouillant pendant dix minutes en prenant soin d'agiter pendant la première minute, afin de bien mettre en solution l'extrait sec. Puis on refroidit rapidement tous les tubes. Chaque tube est alors traité séparément et on prépare à proximité du photomètre :

- un bain-marie bouillant,
- un bain de glace,
- un chronomètre.

On ajoute dans chaque tube 1 cc. 9 d'eau bi-distillée ; on porte au bain-marie bouillant pendant 60 secondes ; on refroidit 30 secondes dans la glace. Puis on ajoute 2 cc. 5 d'une solution aqueuse d'acétone à 50 %.

On photométrie 60 secondes exactement après l'addition d'acétone. On fait une deuxième lecture vingt-quatre heures après.

Par différence, on a l'indice optique de la coloration rose due à la folliculine, car la coloration de la deuxième lecture est due aux impuretés inhérentes, ainsi qu'aux pigments urinaires.

Le réactif phénolsulfonique ne se trouvant pas dans le commerce, il convient de donner quelques précisions sur son obtention.

On distille du phénol pur sur feu nu. Le phénol se condense dans l'erlenmeyer, ainsi que dans le tube réfrigérant, où passe de l'eau bouil-

lante. On verse doucement 50 cc. de phénol pur ainsi obtenu (et refondu au bain-marie à 40°) dans 78 cc. de SO_4H_2 R.P. refroidi dans un bain-marie de glace ; le phénol fond doucement. Puis on dilue exactement au demi le volume ainsi obtenu avec du SO_4H_2 concentré R.P. La solution doit être très légèrement colorée en jaune. On peut conserver ce réactif ainsi trois semaines en glacière.

Dans sa technique initiale, JAYLE utilisait le réactif de KOBER au naphthol sulfurique, qui donnait des ennuis de conservation et de mauvaise coloration.

De plus, JAYLE fait une différenciation entre les phénolstéroïdes totaux ainsi obtenus et la fraction phénolique faible.

L'extrait éthéré de la phase sodée acidifiée à $\text{pH} = 3,0$ au rouge Congo est lavé deux fois avec 15 cc. de soude décinormale, qui élimine la fraction phénolique forte. La soude de lavage est extraite par deux fois avec 10 cc. d'éther pour récupérer les stéroïdes phénoliques faibles qui auraient pu être entraînés. On réunit les éthers ; on les lave à l'eau ; on évapore à sec et on reprend par l'alcool comme pour les phénolstéroïdes totaux.

JAYLE a pu ainsi démontrer que la fraction phénolique faible est éliminée en grande partie pendant la phase folliculinaire du cycle, la fraction phénolique forte prédominant, durant la phase lutéale, la fraction phénolique faible réapparaissant au moment de la menstruation.

Aussi, au cours du cycle menstruel,

assiste-t-on par cette méthode à de nombreuses fluctuations des phénolstéroïdes avec des chiffres oscillant entre 120 γ et 280 γ . Il convient alors d'effectuer le dosage, soit à intervalles réguliers durant toute la durée du cycle, ce qui est fort difficile en pratique médicale courante, soit un jour donné après le premier jour des règles (le vingt-deuxième jour, par exemple, où le taux d'élimination des phénolstéroïdes est alors voisin de 200 γ par vingt-quatre heures). Au contraire, chez l'homme, l'élimination des œstrogènes est très constante ; elle est comprise entre 120 γ et 150 γ par vingt-quatre heures.

Récemment, JAYLE et CREPY ont mis au point une méthode d'hydrolyse phospho-tungstochlorhydrique permettant d'éliminer la majeure partie des pigments et des résines, qui gênent pour le dosage colorométrique final.

Par cette dernière méthode, les chiffres oscillent au cours du cycle menstruel entre 30 γ et 60 γ . Chez l'homme, la teneur est ici constante entre 25 γ et 40 γ .

CHAPITRE V

MESURES des GONADOTROPHINES HYPOPHYSAIRES

En 1927, SMITH et ENGLE, d'une part, ZONDEK et ASCHEIM, d'autre part, ont montré la présence dans l'ante-hypophyse de gonadotrophines spécifiques.

Leur excrétion se trouve même — et surtout — dans l'urine de l'individu castré ou de la femme ménopausée.

Trois hormones distinctes au moins les composent :

a) Une hormone stimulant la maturation des follicules de l'ovaire ou l'épithélium germinale du testicule : c'est l'hormone gamétocinétique ou F.S.H.

b) Une hormone favorisant le développement du corps jaune ou l'activité du tissu interstitiel testiculaire : c'est l'hormone interstitielle (H. I.C.S.) ou lutéïnisante (L.H.).

c) Une hormone maintenant l'activité du corps jaune qui est probablement identique à l'hormone lactogénique ou prolactine.

La nature chimique de ces hormones n'est pas encore exactement connue ; ce sont sans doute des glycoprotéines. Aussi aucune technique chimique de dosage n'existe-t-elle. On doit se contenter des méthodes biologiques en étudiant les variations morphologiques qu'elles provoquent sur les ovaires ou sur les testicules. On peut les observer, soit par des techniques histologiques, soit par examens des organes à la loupe ou plus souvent à l'œil nu.

Habituellement, l'augmentation de poids des gonades de l'animal-test donne le résultat de l'activité gonadotrophique étudiée.

Les variations structurales des glandes génitales étant suivies d'une production accrue d'hormones sexuelles (œstradiol, progestérone, testostérone), les organes secondaires de reproduction (utérus, vagin, vésicules séminales, prostate) augmentent de volume. Aussi l'action primitive sur les gonades accessoires est-elle considérée comme le résultat cherché.

Théoriquement, l'animal-test devrait être hypophysectomisé, les réactions propres de son hypophyse pouvant fausser les résultats. Mais, dans ce cas, l'absence du récepteur hypophysaire ne peut-elle pas modifier la réponse des gonades ? Il convient aussi de tenir compte des difficultés techniques de l'hypophysectomie.

On emploie des animaux d'espèces très

variées, tels que la souris, le rat, le singe, le lapin, le pigeon, le coq, ou même le crapaud, la grenouille, etc...

Chez le mâle impubère, le critère de réponse est l'augmentation de poids des vésicules séminales ou de la prostate.

Chez la femelle, on s'attache aux variations morphologiques de l'ovaire.

En pratique, on se sert d'animaux intacts impubères, la production de gonadostimulines par leur hypophyse propre étant alors très faible. Même dans ces conditions, il est certain que les stimulines injectées agissent sur l'hypophyse, soit directement, soit vraisemblablement indirectement par l'intermédiaire des hormones sexuelles.

Chez l'animal adulte, on ne peut pas utiliser les organes de reproduction comme critère d'essais des gonadotrophines, qui les stimulent toujours d'une façon très nette (cette remarque ne s'applique cependant pas aux animaux à vie génitale saisonnière, ni à ceux où l'ovulation normale ne se voit qu'à la suite de la copulation).

En principe, le sexe de l'animal-test est indifférent. Mais on préfère les femelles, car les variations au niveau de l'ovaire (stimulation des follicules, formation de corps jaune) sont plus commodes à évaluer que celles au niveau du testicule et des vésicules séminales, où il est fort délicat d'estimer l'augmentation du tissu interstitiel.

Comme animal-test, la souris femelle impubère (d'environ trois semaines et pesant 6

à 8 grammes) présente de nombreux avantages pour les dosages de gonadostimulines. Les variations morphologiques au niveau de l'ovaire (accroissement des follicules et développement du corps jaune) sont si caractéristiques et si nettes qu'on peut facilement les apprécier par simple examen à la loupe. Ces animaux sont, de plus, faciles à manipuler et à entretenir ; leur seul désavantage sérieux réside dans leur susceptibilité aux toxines de l'extrait urinaire. La rate femelle, par contre, beaucoup moins sensible aux toxines urinaires, nécessite un examen histologique de l'ovaire pour en apprécier les modifications.

Des souris femelles de vingt et un jours sont injectées — ou avec des urines, soit telles quelles, soit diluées, — ou avec des extraits urinaires à l'acide tannique ou à l'alcool, pendant un délai de deux jours. Le cinquième jour, on dissèque les ovaires et on les examine à la loupe : les ovaires stimulés par F.-S.-H. sont pâles et contiennent un certain nombre de follicules intermédiaires, mais sans corps jaune, ni follicules hémorragiques.

La méthode, la plus couramment utilisée et qui nous paraît la plus aisée, emploie l'extrait alcoolique obtenu ainsi :

250 cc. d'urine fraîche de vingt-quatre heures sont amenés à $\text{pH} = 5,0$ avec quelques gouttes d'acide acétique à 20 %. On vérifie au rouge de méthyle et on place dans une éprouvette d'un litre. On complète à un litre avec de l'alcool absolu. On laisse décanter cinq à six heures ; le

liquide surnageant est siphonné et la partie précipitée est centrifugée ; le liquide est rejeté.

Le culot de centrifugation est repris dans 10 cc. d'eau distillée et amené à $\text{pH} = 8,0$ par quelques gouttes de solution concentrée d'ammoniacque (vérifier au rouge de phénol). On ajoute un égal volume d'alcool absolu (10 cc.). On centrifuge ; l'hormone se trouve dans la solution. On rejette le culot de centrifugation ; le liquide est acidifié par 11 gouttes d'acide acétique au $1/10^{\circ}$ ($\text{pH} = 5,0$), est additionné de trois volumes d'alcool absolu (30 cc.). On centrifuge et on décante ; le liquide est rejeté et l'hormone se trouve dans le précipité.

Selon les proportions du culot, on le dissout dans 2 cc. 5 ou 5 cc. d'eau distillée alcalinisée. Puis on injecte par voie sous-cutanée une quantité adéquate à chaque animal, trois fois par jour pendant quarante-huit heures.

Le dosage de l'activité L.-H. s'effectue, de même sur des souris **adultes**, injectées avec l'extrait alcoolique aussi obtenu de la même façon, par la mise en évidence d'un corps jaune au niveau d'un ovaire hyperhémie.

Il est évident que, dans un essai de gonadostimulines, la réaction obtenue dépend de la proportion de F.S.H. et de L.H. contenus dans l'extrait. De plus, les deux hormones agissent en synergie ; la réaction sur les gonades est alors beaucoup plus importante que ce que la simple addition des effets le laisserait prévoir.

La méthode d'extraction des F.S.H. et L.H. urinaires étant les mêmes, les deux stimulines agissant de plus en synergie, seul l'âge des animaux en expérience variant, il persiste toujours un doute sur l'exactitude des résultats obtenus.

Il convient de noter aussi qu'une autre cause d'erreur consiste dans la réceptivité différente de lots entiers d'animaux, selon leur origine, leur nourriture, leur lieu d'élevage.

Malgré l'assez grande amplitude des chiffres extrêmes donnés comme résultats normaux (20 à 50 U.-S. par vingt-quatre heures pour le F.S.H. et 5 à 10 U.-S. pour vingt-quatre heures pour le L.H.) et les multiples causes d'erreurs, ces dosages restent cependant d'une grande valeur : ils donnent des indications au clinicien. Il sera toujours utile de contrôler par un nouveau dosage des taux qui sembleraient discordants avec le contexte clinique.

CONCLUSIONS

Malgré leurs imperfections, les dosages hormonaux et, en particulier, celui du plus discuté (le F.S.H.), ont permis la dissociation de cas cliniques inextricables jusqu'ici : c'est ainsi qu'on peut affirmer une atrophie des récepteurs génitaux chez un sujet présentant un hyper-F.S.H. dans le syndrome de TURNER ou dans celui de KLINEFELTER par exemple.

Les dosages des stéroïdes viennent aussi compléter utilement le diagnostic du clinicien :

Les 17-cétostéroïdes se trouvent en excès notamment dans les états de constitution hyperandroïde, ainsi que dans le syndrome de CUSHING.

Au contraire, un manque de 17-cétostéroïdes se retrouve dans les constitutions gynoïdes avec hyperplasie lymphoïde et traduit, de plus, une insuffisance surrénalienne. C'est dans la maladie d'ADDISON que l'on obtient les chiffres les plus réduits de l'ordre de 2 à 3 mgr. par vingt-quatre heures.

Le dosage du prégnandiол permet la surveillance de l'évolution de la grossesse, ainsi que l'exploration de l'activité surrénalienne.

Le dosage des glycuronidates butylo-solubles "G.B.S.", associé parfois à celui des phénolstéroïdes, a permis à JAYLE de classer, en six formes cliniques, les différents états d'hyperfolliculinie :

1° L'hyperfolliculinie de la phase folliculaire.

2° L'hyperfolliculinie du type hyperhormonal.

3° L'hyperfolliculinie par insuffisance cortico-lutéale.

4° L'hyperfolliculinie caractérisée par l'insuffisance de l'inactivation hépatique des œstrogènes.

5° L'aménorrhée hyperfolliculinique.

6° L'hyperfolliculinie de la castration.

Le dosage de la folliculine et des phénolstéroïdes présente des indications beaucoup plus vagues, vu la multiplicité de ses origines, le taux d'une femme castrée pouvant être parfois supérieur à la normale.

On voit donc l'intérêt que présente, en gynécologie, l'étude des récepteurs ; la réceptivité paraît être beaucoup plus importante que le taux hormonal lui-même ; elle traduit l'équilibre diencéphalo-hypophysaire du sujet.

On devra donc pratiquer, en sus des dosages hormonaux, une série de frottis vaginaux (à trois ou quatre jours d'intervalle au cours du

cycle) dont la proportion relative des cellules éosinophiles nous renseignera sur la valeur du récepteur génital.

Tout examen endocrinologique complet devra donc, en plus de l'examen clinique, porter :

— sur l'état morphologique des différents récepteurs ;

— sur l'existence possible de dystrophies neuro-éctodermiques ;

— et enfin, sur l'équilibre diencéphalo-hypophysaire du sujet.

Ce bref exposé des différents modes de dosages hormonaux montre la minutie des longues manipulations nécessaires pour fournir au clinicien des éléments, aussi précis que possible, sur un terrain inconnu hier et à peine entr'ouvert aujourd'hui.

BIBLIOGRAPHIE

17-Cétostéroïdes :

- BOWMAN. — Endocrinology 1945.
CAHEN et SALTER. — J. Biolo. Chem. 1944.
DEVIS. — Journées d'Endocrinologie en juillet 1951.
PINCUS. — Endocrinology 1943 et 1944.
PINCUS et PEARLMAN. — Endocrinology 1941.
TALBOT, BUTLER et MAC LACHLAN. — J. Biolo. Chem. 1940.
VENNING, HOFFMAN et BROWNE. — J. Biolo. Chem. 1943.
HILDEGARD WILSON et PRISCILLE CARTER. — Endocrinology 1947.
ZIMMERMANN. — Ztsch. F. Physiolo. Chem. 1935 et 1936.

Prégnandiol :

- ASTWOOD et JONES. — J. Biolo. Chem. 1941.
GUTERMAN. — Endocrinology 1944.
JAYLE, CREPY et WOLF. — Bull. Soc. Chim. Biol. 1943.
JAYLE et LIBERT. — Bull. Soc. Chim. Biol. 1946 et Annales Biolog. Chim. 1947.
TALBOT, BERMAN, MAC LACHLAN et WOLFE. — J. Clin. Endocrinol. 1941.
VENNING et BROWNE. — J. Biol. Chim. 1937.

Phénolstéroïdes :

- BACHMAN. — J. Biol. Chim. 1939.
COHEN et MARRIAN. — Biochim. J. 1934.
JAYLE, CREPY et JUDAS. — Bull. Soc. Chim. Biol. 1943.
KOBER. — Biochim. J. 1938.
SZEGO et SAMUELS. — Proc. Roy. Soc. 1940.
VENNING, EVELYN, HARKNESS et BROWNE. — J. Biol. Chem. 1937.

F.-S.-H. et L.-H. :

- VAN DYKE, PIAN et SHEDLOVSKY. — Endocrin. 1950.
HAMBURGER. — Hormon. Ass. 1950.
JAYLE (Entretiens de Bichat) 1950 et 1951.

SERMENT

*En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippo-
crate,*

*Je promets et je jure, au nom de l'Etre
Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la
probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail ; je ne participerai à aucun partage clan-
destin d'honoraires,*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes
yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue
taira les secrets qui me seront confiés et mon état
ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favo-
riser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations
de religion, de nation, de race, de parti ou de classe
sociale viennent s'interposer entre mon devoir et
mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie
humaine dès la conception.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas
de faire usage de mes connaissances médicales
contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes
Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction
que j'ai reçue de leur père.*

*Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé
de mes Confrères si j'y manque.*

